

心房颤动患者服用利伐沙班致出血的研究进展

迪力阿热·买买提江¹, 优里吐孜·阿地里¹, 姚娟^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

心房颤动是较常见的一种心律失常, 目前新型口服抗凝药(NOACs)已逐渐取代华法林, 成为房颤患者的首选治疗药物, 其中利伐沙班的使用比较普遍, 但临床上使用利伐沙班时, 利伐沙班的血药浓度可分布在<20至>400 ng/ml的范围内, 且谷值范围和峰值范围相当大, 甚至出现重叠区域。此外, 随着一些无法解释的药品安全事件的出现, 很可能由于利伐沙班极低的谷浓度和极高的峰浓度使部分患者面临血栓或出血的风险。本研究通过系统回顾心房颤动患者服用利伐沙班致导致出血的国内外研究, 阐述目前的研究进展。

关键词

心房颤动, 利伐沙班, 出血

Research Progress in Bleeding Caused by Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation

Diliare Maimaitijiang¹, Youlituzi Adili¹, Juan Yao^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 迪力阿热·买买提江, 优里吐孜·阿地里, 姚娟. 心房颤动患者服用利伐沙班致出血的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20291-20296. DOI: 10.12677/acm.2023.13122856

Abstract

Atrial fibrillation is a common arrhythmia, the new oral anticoagulants (NOACs) has gradually replaced warfarin, becomes the preferred treatment of patients with atrial fibrillation, the use of rivaroxaban is more common, but clinical use of rivaroxaban, rivaroxaban drug concentration can be distributed in <20 to >400 ng/ml, and the valley range and peak range is quite large, and even overlapping areas. Furthermore, with the emergence of some unexplained drug safety events, it is likely that some patients are at risk of thrombosis or bleeding due to the extremely low trough concentrations and extremely high peak concentrations of rivaroxaban. This study presents the current progress through a systematic review of domestic and foreign studies of rivaroxaban.

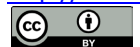
Keywords

Atrial Fibrillation, Rivaroxaban, Bleeding

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 利伐沙班与心房颤动

据估计, 美国有 300 万至 600 万人患有心房颤动, 预计到 2050 年, 这一数字将达到 600 万至 1600 万[1]。心房颤动使中风风险增加 5 倍, 并被认为是导致中风的 15% 的原因。此外, 由 AF 引起的缺血性中风往往比缺血性中风的其它病因亚型更容易致残。因此, 房颤引起的中风负担是巨大的, 并且可能会随着人口老龄化而增加, 除非能够实施有效、安全和广泛可用的预防措施。

历史上, 维生素 K 拮抗剂(VKA) (主要是华法林)是 AF 患者唯一可用的口服抗凝剂(OAC)。然而, 由于治疗窗口狭窄(需要定期监测和剂量调整)以及与食物、酒精和其他药物间的相互作用限制了 VKA 的使用[2]。有研究表明维生素 K 拮抗剂, 如华法林, 需要密切监测以保持在治疗窗口内[3]。此外, 维生素 K 拮抗剂的药效易受摄入高维生素 K 食物的影响, 它可能与许多药物和食品相互作用, 从而增加治疗的复杂性[4]。新型口服抗凝剂(NOAC), 包括 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和依多沙班及直接凝血酶抑制剂达比加群, 提供了可预测的药理作用(起效和抵消), 并且无需监测, 使得此类药物成为 VKA 的非常有吸引力的替代品。2015 年, NOAC 占有 OAC 处方的 56.5%, 其中利伐沙班是最常用的处方[5]。

2. 利伐沙班的作用机制和代谢特性

利伐沙班(Rivaroxaban)是一种口服直接 Xa 因子可逆抑制剂, 目前正在开发中, 用于预防和治疗血栓栓塞性疾病。主要是考虑到利伐沙班浓度存在显著的峰谷变化, 这引起了人们对该药物可能具有较差疗效和安全性的担忧。

利伐沙班具有可预测的、与剂量成比例的药代动力学(PK), 具有高口服生物利用度和快速起效(3.0~4.0 小时后达到最大血浆浓度)。利伐沙班的药效学(PD)与其血浆浓度密切相关, 几乎没有观察到基于年龄、性别或体重的个体差异[6]。利伐沙班具有双重消除模式。大约三分之一的利伐沙班通过肾脏以原形消除。其余约三分之二的药物经肝脏代谢, 代谢部分的一半通过尿液排出, 另一半通过粪便排出。利伐沙班发生药物相互作用的可能性较低, 包括地高辛、乙酰水杨酸(ASA)或患者可能因合并症而接受的

非甾体抗炎药等药物[7][8],目前尚无食物与药物相互作用的报道,接受利伐沙班治疗的患者无需限制饮食[9],这些属性的结合意味着利伐沙班不需要监测抗凝强度。

3. 心房颤动患者服用利伐沙班致出血的国内外临床应用研究

随机对照试验(RCT)是评估药物或干预措施的有效性和安全性的黄金标准,有一套严格的纳入和排除标准,并使用特定的方案来治疗和随访所涉及的患者。虽然这在研究药物的功效和安全性时具有明显的优势,但临床试验之外的现实生活中的患者可能比参与随机对照试验的患者更复杂。因虚弱、出血风险或特定合并症而被排除的患者可能仍然有明确的抗凝指征。当新获得许可的药物用于日常实践时,可以通过观察性研究了解其疗效和安全性,这可以补充随机对照试验的结果[10]。

第一个评估利伐沙班在现实世界中预防房颤中风的有效性的研究是 XANTUS。XANTUS 中的 6784 名患者群体的中风风险较低,平均 CHADS2 评分为 2.0,而 ROCKET-AF 中的 CHADS2 评分为 3.5,并且只有 19% 的患者之前患有短暂性中风。缺血性发作(TIA)或 SE 与 ROCKET-AF 中的 55% 相比。每 100 名患者中,致命出血事件的发生率为每年 0.2 起,颅内出血事件的发生率为每年 0.4 起,主要胃肠道出血事件的发生率为每年 0.9 起。中风的发生率为每年 0.7 起(总共 43 起中风,其中 32 起为缺血性中风)。此外,另外 8 名患者经历了全身性栓塞事件(每年 0.1 次)。这项研究表明在现实临床实践中,接受利伐沙班治疗的患者出血并发症和血栓栓塞事件的发生率均较低[11]。

ROCKETAF 研究是一项随机、盲法、非劣效性研究,比较了利伐沙班与剂量调整后的华法林在中高危 AF 患者预防血栓栓塞方面的有效性和安全性,确定利伐沙班作为华法林替代品预防 AF 患者血栓栓塞的有效性和安全性[12]。III 期 RECORD 计划研究了利伐沙班预防全髋关节置换术(THR)和全膝关节置换术(TKR)后静脉血栓栓塞(VTE)的作用,结果表明,利伐沙班的治疗效果明显优于依诺肝素[13]。在 TKR 后的第二项研究中,利伐沙班在预防 VTE 方面优于依诺肝素[14]。在一项针对 65 岁或以上患有房颤患者的回顾性队列研究中,包含 581,451 名利伐沙班或阿哌沙班新使用者,结果表明与阿哌沙班相比,开始利伐沙班抗凝治疗与严重缺血或出血事件的风险显著增加相关,包括脑内出血、其他颅内出血和致命性颅内出血[15]。

现实世界的研究,例如登记和数据库分析,可以提供有用的证据来帮助可能缺乏随机对照试验数据的管理决策。此类数据库的数据最近已发布,其中包括德累斯顿 NOAC 登记处,该登记处对接受 NOAC 治疗后发生大出血事件的患者进行的分析表明,那些后来重新开始 OAC 治疗(无论是使用 NOAC 还是 VKA)的患者死亡率和复发性大出血率均显著降低,血栓栓塞发生率高于那些未接受 OAC 治疗的患者[16]。

一项对来自 47 个国家的 11,121 名患者进行的大规模、前瞻性、真实世界分析显示,接受利伐沙班治疗的 AF 患者出血和卒中发生率较低[17]。另外一项在患有房颤的血液透析患者中用利伐沙班(联合或不联合维生素 K2)替代维生素 K 拮抗剂的多中心随机对照试验结果表明,与 VKA 组相比,利伐沙班组的危及生命和严重出血事件的数量较少,并且利伐沙班的严重出血并发症可能低于 VKA [18]。一项队列研究表明,利伐沙班与华法林相比,可以有效降低房颤患者的出血风险[19]。一项系统综述表明,在亚洲或白种人群中,两种剂量方案的出血结果没有显著差异,但在老年白种人中,标准剂量与低剂量治疗相比,大出血的风险显著更高[20]。

4. 使用利伐沙班易出血的群体

由于出血并发症的风险较大,在某些患者群体中使用利伐沙班时需要特别考虑。与无肾功能不全的患者相比,房颤合并肾病患者发生脑血管缺血事件和出血事件的风险更大。在肾功能障碍范围较轻的一

端, 缺血事件的风险更大, 而患有严重或终末期肾病的人更容易发生出血, 主要是由于血小板功能障碍[21]。对于患者来说, 根据其肾功能水平开具或保留不适当高或低剂量的利伐沙班的情况并不少见, 并且如果肾功能不全时不减少剂量, 则会出现过多的严重出血并发症[22]。此外, 现有数据充分支持老年人安全有效地使用利伐沙班, 少剂量的利伐沙班与老年非瓣膜性心房颤动患者的全因死亡率和心力衰竭住院风险降低相关, 但必须注意解决可能增加出血并发症可能性的合并症[23]。

5. 利伐沙班治疗用量

根据欧洲药品管理局(EMA)和食品药品监督管理局(FDA)的规定, 利伐沙班的推荐剂量为 20 mg qd, 肾功能不全患者(CrCl 15~50 mL/min)的剂量会减少。然而, 不符合标签规定且未在随机试验中进行前瞻性测试的较低剂量在临床环境中被广泛过度使用。GARFIELD (现场全球抗凝剂登记处)登记处最近的一项分析显示, 23.2%接受 DOAC 治疗的患者剂量不足[11]。此外, 全球范围内的建议并不统一, 例如, 日本指南建议利伐沙班每日 15 毫克, 这是欧洲和美国的标签外剂量。因此, 基于 EMA 和 FDA, 我们将标准剂量定义为 20 mg qd (或在有肾功能损害指征时减少至 15 mg, 例如肌酐清除率 < 50 mL/min), 将低剂量定义为 10 或 15 mg qd, 并尝试阐明低剂量利伐沙班对 AF 患者临床结局的影响。

AF 人群中超说明书低剂量 DOAC 处方在全球临床实践中很常见(23.2%), 特别是在亚洲国家(38.3%)。对于亚洲房颤患者, 常用药物为利伐沙班, 其剂量选择较为复杂[24]。根据 Rocket-AF 试验, 每日 20 毫克(肌酐清除率为 30 至 49 毫升/分钟的患者为 15 毫克)利伐沙班方案已被指定为标准剂量[25]。然而, 减少剂量和不遵守实践指南在临床实践中似乎很常见[26]。在美国, 接受利伐沙班治疗的患者无需限制饮食, 不需要事先给予肝素, 并在几个小时内发挥其治疗作用, 这些属性的结合意味着利伐沙班不需要监测抗凝强度[27], 从而降低了间接成本并提高了依从性, 此外, 7%的利伐沙班处方使用了减少剂量[28]。在日本, 低剂量利伐沙班治疗尤其常见[29]。Rocket-AF 试验是一项全球性研究, 旨在调查 AF 患者每日服用 20 毫克利伐沙班的疗效和安全性, 根据日本患者的 J-ROCKET AF 试验结果, 低剂量利伐沙班的安全性并不比华法林差, 接受利伐沙班的患者表现出血栓栓塞事件风险降低的强烈趋势[30]。根据有限研究的结果, 亚洲的两个地区, 即日本和中国台湾, 已批准低剂量利伐沙班(10 或 15 毫克, 每日一次)用于预防 AF 患者中风[31]。但最近的一项 meta 分析表明在亚洲房颤患者中, 低剂量利伐沙班, 即使剂量为每天 10 毫克, 与华法林相比, 也能降低中风/SE 和出血的风险[30]。

优化利伐沙班剂量还应考虑到临床效果可能取决于年龄、肾功能损害、种族、体重指数和性别。目前仅有两项针对 AF 卒中预防的 III 期试验, 重点关注不同剂量的利伐沙班。

6. 结语

利伐沙班是一种经批准用于降低 AF 患者中风和 SE 风险的 NOAC, 并已被证明在这方面不劣于 VKA。与华法林相比, 利伐沙班已被证明具有良好的耐受性, 并且在出血事件方面具有更高的安全性。ROCKET-AF 的试验数据得到了利伐沙班上市后监测登记处的大量数据的支持, 显示了利伐沙班的安全性和有效性, 与临床试验中所见的结果一致。此类登记还为患有合并症(包括肾功能不全或老年)的 AF 患者使用利伐沙班的安全性提供了重要见解。利伐沙班的上市后观察性研究通过使用未经选择的真实世界人群和条件来补充里程碑式试验的结果, 并表明 AF 患者使用利伐沙班与大出血的低风险相关。

基金项目

自治区区域协同创新专项(科技援疆计划)——《穿戴式 12 导联心电设备早期预警监测体系在心房颤动筛查和术后随访中的临床应用及推广》(No. 2021E02076)。

参考文献

- [1] Kornej, J., Börschel, C.S., Benjamin, E.J., *et al.* (2020) Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation Research*, **127**, 4-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>
- [2] Joosten, L.P.T., van Maanen, R., van den Dries, C.J., *et al.* (2023) Clinical Consequences of Off-Label Reduced Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Heart*, **10**, e002197. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002197>
- [3] Suppah, M., Kamal, A., Saadoun, R., *et al.* (2023) An Evidence-Based Approach to Anticoagulation Therapy Comparing Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. *The American Journal of Cardiology*, **206**, 132-150. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.141>
- [4] Memon, M.M., Siddiqui, A.A., Amin, E., *et al.* (2022) Novel Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **99**, 2101-2110. <https://doi.org/10.1002/ccd.30213>
- [5] Sjögren, V., Grzymala-Lubanski, B., Renlund, H., *et al.* (2015) Safety and Efficacy of Well Managed Warfarin. A Report from the Swedish Quality Register Auricula. *Thrombosis and Haemostasis*, **113**, 1370-1377. <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0859>
- [6] Kubitz, D., Becka, M., Wensing, G., Voith, B. and Zuehlsdorf, M. (2005) Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939—An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor—After Multiple Dosing in Healthy Male Subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 873-880. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-005-0043-5>
<https://doi.org/10.1007/s00228-005-0043-5>
- [7] Sia, J.E.V., Lai, X., Wu, X., *et al.* (2023) Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug-Drug Interactions of Dabigatran Etxilate and Rivaroxaban in the Chinese Older Adults. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **182**, Article 106376. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106376>
- [8] Ranzato, F., Roberti, R., Deluca, C., *et al.* (2023) Pilot Study on the Probability of Drug-Drug Interactions among Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and Antiepileptic Medications (ASMs): A Clinical Perspective. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06992-6>
- [9] Kubitz, D., Becka, M., Zuehlsdorf, M., *et al.* (2006) Effect of Food, an Antacid, and the H₂ Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **46**, 549-558. <https://doi.org/10.1177/0091270006286904>
- [10] Bai, Y., Deng, H., Shantsila, A., *et al.* (2017) Rivaroxaban versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, **48**, 970-976. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016275>
- [11] Camm, A.J., Amarenco, P., Haas, S., *et al.* (2016) XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, **37**, 1145-1153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>
- [12] The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators (2010) Rivaroxaban—Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF Study. *American Heart Journal*, **159**, 340-347.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.025>
- [13] Eriksson, B.I., Borris, L.C., Friedman, R.J., *et al.* (2008) Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *New England Journal of Medicine*, **358**, 2765-2775. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800374>
- [14] Turpie, A.G., Lassen, M.R., Davidson, B.L., *et al.* (2009) Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after total Knee Arthroplasty (RECORD4): A Randomised Trial. *The Lancet*, **373**, 1673-1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60734-0)
- [15] Ray, W.A., Chung, C.P., Stein, C.M., *et al.* (2021) Association of Rivaroxaban vs Apixaban with Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation. *JAMA*, **326**, 2395-2404. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21222>
- [16] Vranckx, P., Lewalter, T., Valgimigli, M., *et al.* (2018) Evaluation of the Safety and Efficacy of an Edoxaban-Based Antithrombotic Regimen in Patients with Atrial Fibrillation Following Successful Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with Stent Placement: Rationale and Design of the ENTRUST-AF PCI Trial. *American Heart Journal*, **196**, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.009>
- [17] Kirchhof, P., Radaideh, G., Kim, Y.-H., *et al.* (2018) Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 141-153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.058>

- [18] De Vriese, A.S., Caluwé, R., Pyfferoen, L., *et al.* (2020) Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **31**, 186-196. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060579>
- [19] Wang, L. and Yao, W. (2022) A Cohort Study on the Safety and Efficacy of Warfarin and Rivaroxaban in Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Study. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 4611383. <https://doi.org/10.1155/2022/4611383>
- [20] Lip, G.Y.H., Frison, L., Halperin, J.L., *et al.* (2011) Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *Journal of the American College of Cardiology*, **57**, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.024>
- [21] Rivera-Caravaca, J.M., Anguita Sanchez, M., Sanmartín Fernández, M., *et al.* (2023) Adverse Clinical Outcomes and Associated Predictors in Rivaroxaban-Treated Atrial Fibrillation Patients with Renal Impairment. *The American Journal of Cardiology*, **203**, 122-127. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.06.105>
- [22] Escobar-Cervantes, C., Díez-Villanueva, P., Bonanad, Lozano, C., *et al.* (2023) Vascular Protection with Rivaroxaban in the Comprehensive Management of Atrial Fibrillation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **21**, 791-802. <https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2276893>
- [23] Chiou, W.-R., Su, M.-I., Lee, Y.-H., *et al.* (2023) Reduced-Dose Rivaroxaban Is Associated with Lower All-Cause Mortality in Older Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 6686. <https://doi.org/10.3390/jcm12206686>
- [24] Liu, X.-Q., Li, Z.-R., Wang, C.-Y., *et al.* (2023) Is a Lower Dose of Rivaroxaban Required for Asians? A Systematic Review of a Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Analysis of Rivaroxaban. *Pharmaceutics*, **15**, Article 588. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020588>
- [25] Shah, B.B., Shankar, A., Kumar, V., *et al.* (2023) Direct oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, **85**, 3574-3582. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000903>
- [26] Alamneh, E.A., Chalmers, L. and Bereznicki, L.R. (2016) Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **16**, 183-200. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0161-8>
- [27] Riahi, N., Rozen, L. and Demulder, A. (2023) Usefulness of Heparin Calibrated Anti-Xa Activity to Assess Anticoagulant Activity of Apixaban and Rivaroxaban in Emergency Patients Scheduled for Acute Interventions. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 6785. <https://doi.org/10.3390/jcm12216785>
- [28] Kim, J.H., Shelat, N. and Ji, C.S. (2023) Apixaban and Rivaroxaban Anti-Xa Concentration Utilization in Clinical Practice. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **81**, 165-170. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001383>
- [29] Nguyen, E., White, C.M., Patel, M.R., *et al.* (2016) Doses of Apixaban and Rivaroxaban Prescribed in Real-World United States Cardiology Practices Compared to Registration trials. *Current Medical Research and Opinion*, **32**, 1277-1279. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1170672>
- [30] Qian, J., Yan, Y.-D., Yang, S.-Y., *et al.* (2021) Benefits and Harms of Low-Dose Rivaroxaban in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 642907. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.642907>
- [31] Camm, A.J., Cools, F., Virdone, S., *et al.* (2020) Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 1425-1436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045>